FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1972

THESE

N° 128

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Bernard SAUVY

(Né le 25 Novembre 1939)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

A - GAMMA - GLOBULINEMIE CONGENITALE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : Marcel AUSSANNAIRE, Professeur

EDITIONS MEDICALES Em ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1972 **THESE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Bernard SAUVY

(Né le 25 Novembre 1939)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

A - GAMMA - GLOBULINEMIE CONGENITALE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : Marcel AUSSANNAIRE, Professeur

EDITIONS MEDICALES EMU ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur M. AUSSANNAIRE

Médecin de l'Hôpital Ambroise Paré

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

En remerciement de sa confiance qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Docteur Victor Gérard Deprez

Médecin du Centre hospitalier de Périgueux

Qui m'a suggeré ce travail

Qu'il trouve ici l'expression de mes remerciements respectueux.

Au Docteur Victor Gérard Depreu

Médecin du Centre hospitalier de Périgueux

Qui m'a inspiré ce travail

Qu'il trouve ici l'expression de mes
remerciements respectueux.

A ma Mère

- INTRODUCTION

- OBSERVATION PERSONNELLE

- ASPECTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE TYPE BRUTON
  - fréquence et aspects genétiques
  - manifestations cliniques
  - évolution
  - thérapeutique

- PLACE DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE DE TYPE BRUTON PARMI LES MALADIES IMMUNO-DEFICITAIRES PRIMITIVES
  - classification
  - aspects physiopathologiques

- CONCLUSIONS

I N T R O D U C T I O N

La grande A-gamma-globulinémie congénitale fut décrite pour la première fois en I952 par Bruton.

Depuis cette observation princeps la connaissance des affections immuno déficitaires s'est enrichie : la place de l'A-gamma-globulinémie de Bruton parmi ces affections est mieux connue.

L'observation d'un cas récent dans le Service de Pédiatrie du Centre hospitalier de Périgueux, nous permet une description caractéristique de l'A-gamma-globulinémie de type Bruton et d'en rappeler la thérapeutique actuelle.

Nous préciserons la place de l'A-gamma-globulinémie de Bruton dans la classification actuelle des carences immunitaires primitives.

OBSERVATION PERSONNELLE

L'enfant Régis P... né en Avril I967 est hospitalisé pour la première fois en Mars I968 à l'âge de 10 mois pour diarrhée infectieuse et deshydratation.

Il présente une otite purulente bilatérale et des signes pulmonaires sans toutefois de foyer précis.

On note une forte hyperleucocytose à polynucléaires. Les lymphocytes sont en nombre normal.

La réhydratation, le traitement antibiotique et les paracentèses permettent la sortie de l'enfant après 2 mois.

En juin I969. Deuxième hospitalisation pour ostéomyélite de l'extrémité inférieure du fémur droit.

De nouveau, diarrhée infectieuse et infection broncho-pulmonaire prédominant à droite.

Antibiothérapie et immobilisation plâtrée du genou droit. Sort le I4 Août.

3 ème hospitalisation fin Août, pour ablation du plâtre. Résultat satisfaisant sur le plan de l'ostéo-myélite mais il persiste un état sub-fébrile et une polynucléose.

On note, en outre, une conjonctivite purulente.

4 ème hospitalisation en juin I970, pour pneumopathie résistant aux antibiotiques prescrits par le médecin traitant.

Le cliché radiographique pulmonaire est peu parlant, montrant seulement une scissurité à droite.

L'état s'améliore, mais la polynucléose persiste alors que la Vitesse de sédimentation s'est normalisée.

5 ème hospitalisation en juillet I970. L'enfant revient donc après I5 jours seulement pour reprise de la pneumopathie et des épisodes fébriles.

La leucocytose est élevée : 34.000.

Les clichés pulmonaires orientent vers la constitution d'une bronchectasie à droite.

L'hospitalisation se prolonge avec une bonne réponse au traitement antibiotique.

A noter encore des épisodes de diarrhée infectieuse et de conjonctivite purulente.

Il s'avère impossible d'arrêter les antibiotiques sans rechute fébrile.

L'électrophorèse pratiquée alors, montre une ABSENCE TOTALE DE GAMMA-GLOBULINES.

Une exploration plus complète du déficit immunitaire est alors mise en oeuvre avec les résultats suivants :

- Déficit total avec absence complète d'IgG et d'IgA et 3,8 µ % d'IgM.

- Absence totale d'Antistreptolysines.

D'antistaphylolysisines, d'anticorps pour la Toxoplasmose, pour la grippe, les adéno-virus, pour la rubéole, la poliomyélite.

DÉPARTEMENT DE LA DORDOGNE

CENTRE HOSPITALIER
DUJARRIC DE LA RIVIÈRE
24 - PÉRIGUEUX

LABORATOIRE
ENREGISTRÉ Nº 24.14

TÉLÉPHONE 53-20-63

30

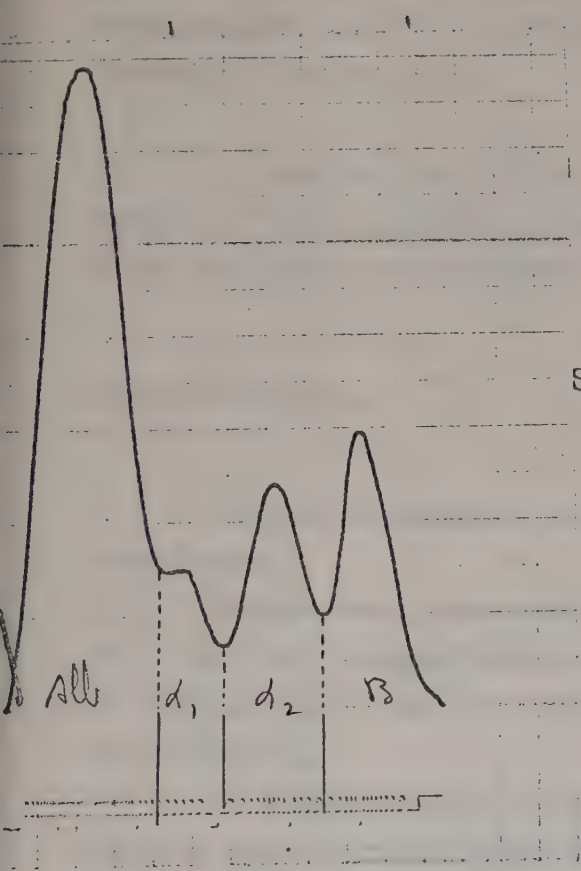
Prélèvement de Sang du 11/8/70

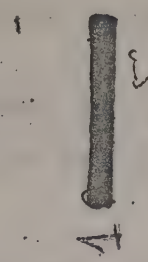
Nº _____ Service 5e

Nom du Malade [redacted] Régis

Résultat de l'Analyse :

INTÉGRATEUR ENREGISTREUR VERNON





ELECTROPHORÈSE DES PROTÉINES

	:	63,1
Globulines :	α 1	7,5 %
	α 2	15,0 %
	β	14,4 %
	γ	%
Protides Totaux :	62	gr%

XXXX

Sérum albumine : 39
Sérum globulines : 23

-=-=-=-=-

Rapport A/G 1,70

- Enfin , sur le plan du Groupe sanguin, il a été trouvé un groupe O +, mais le groupe est basé uniquement sur le Beth-Vincent, le Simonin étant infaisable (absence d'anticorps naturels anti-A et anti-B.)

- Absence de plasmocytes au médullogramme.

Cet enfant présente donc un déficit considérable et le risque infectieux déborde les bactéries pour concerner aussi virus, bacilles etc...

- la cuti est négative mais dans ces conditions une vaccination par le B.C.G. n'a pas été tentée malgrè l'absence théorique de risques.

L'enquête familiale est plus que concluante comme le montre l'arbre généalogique puisqu'il y a 3 cas dans la famille dont un frère de l'enfant.

THERAPEUTIQUE.

Une thérapeutique substitutive par les Gamma-globulines a été instituée.

Compte tenu du poids de l'enfant (12kgs) la dose retenue a été de 4 ml. de Gamma-globulines tous les dix jours. Ce qui équivaut à IOO mg./Kg. tous les vingt jours, schéma thérapeutique généralement retenu.

En répartissant cette dose sur deux injections, on peut obtenir un taux sérique plus stable et on évite l'injection de quantité trop abondante en une fois : les doses devant croître avec le

poids de l'enfant.

Des dosages biologiques ultérieurs permirent alors de trouver les résultats suivants :

- A l'électrophorèse 2 % de gammaglobulines
- A l'Immunoélectrophorèse
  - IgG 170 mg.°/°°
  - IgM 120 µg °/ml.
  - IgA 92 µg / ml.

D'autre part une bronchographie ayant été pratiquée, celle-ci mit en évidence des bronchectasies surtout au niveau des bronches segmentaires du lobe moyen gauche.

L'enfant fut orienté vers un aérium où l'on pratiqua de la kinésithérapie respiratoire.

Une intervention ultérieure sur le lobe moyen gauche pouvant être envisagée.

L'AGAMMAGLOBULINEMIE DE TYPE BRUTON

La grande A-gamma-globulinémie congénitale comporte un déficit de l'ensemble des immuno-globulines IgG, IgA et IgM et, fut décrite pour la première fois en 1952 par Bruton.

Depuis cette date le problème des déficits immunitaires a évolué grâce à une meilleure compréhension du rôle des différentes populations de cellules immuno compétentes et du thymus.

A propos d'un cas récent observé dans le Service du Dr.DEPREZ* il nous a paru intéressant de rappeler les aspects cliniques et para-cliniques de l'agamma-globulinémie de type Bruton et de situer cette affection par rapport à d'autres déficits immunitaires.

Aspects cliniques et paracliniques

- Fréquence et aspect génétique.

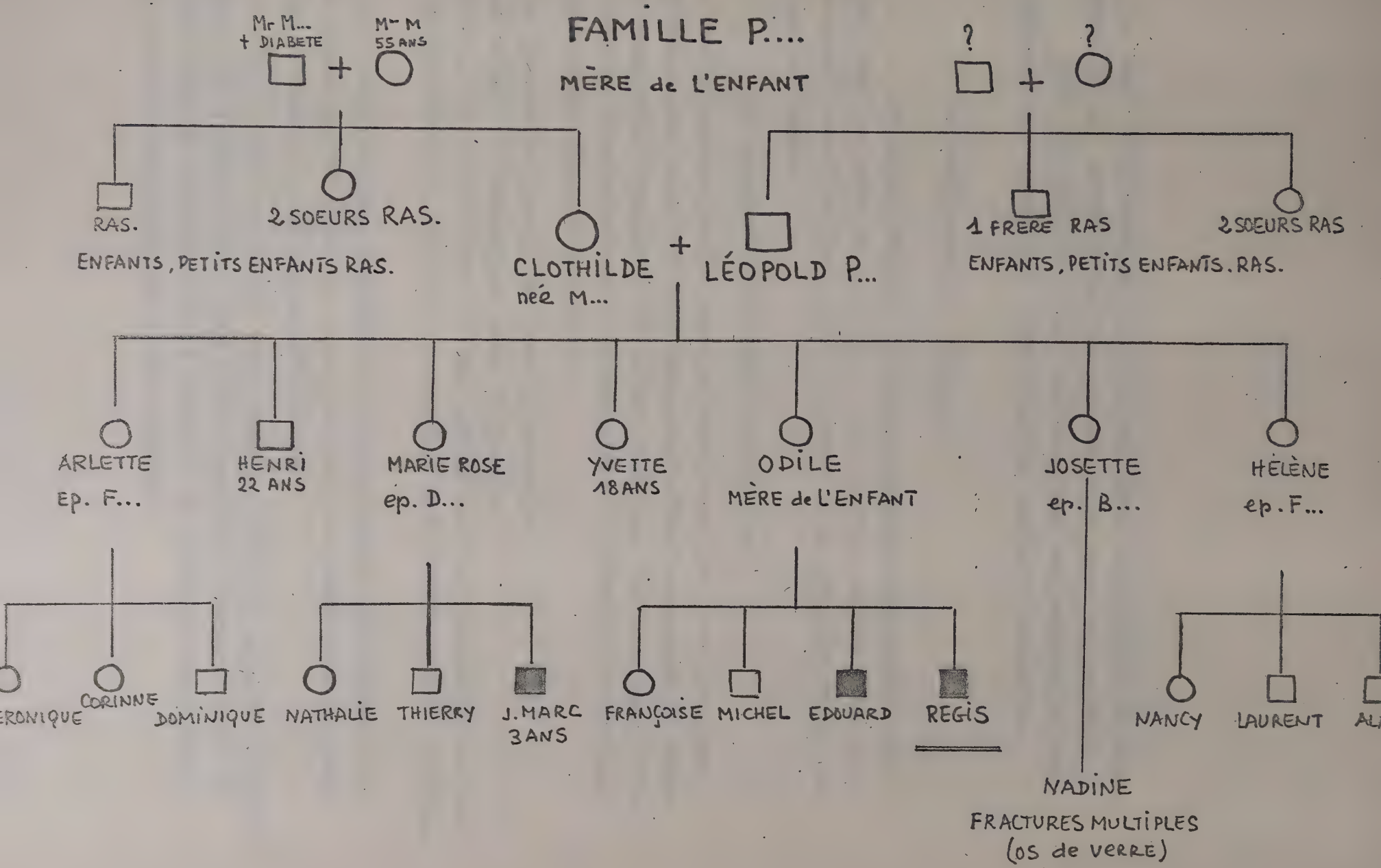
La fréquence de l'Agamma-globulinémie de type Bruton est relativement faible, puisque l'on estime qu'elle frappe approximativement un sujet sur 1 million et , uniquement les enfants de sexe masculin, dont elle épargne les parents.

Elle se retrouve chez des enfants de la même fratrie ou des cousins. L'analyse des arbres généalogiques a montré qu'il s'agissait d'une maladie récessive liée au sexe. La tare est portée par un des chromosomes X de la mère qui est une conductrice saine.

* Centre hospitalier de Périgueux.

FAMILLE P....

MÈRE de L'ENFANT



La tare est transmise une fois sur deux aux enfants de sexe masculin qui extériorisent la maladie dans toute sa gravité.

Elle est transmise une fois sur deux aux enfants de sexe féminin, qui deviennent alors d'autres conductrices saines.

- les manifestations cliniques.

Les manifestations cliniques apparaissent tantôt, très tôt, dès les premiers mois de la vie, parfois un peu plus tardivement, mais habituellement au cours de la première et de la deuxième année.

Ces manifestations sont dominées par :

- des infections bactériennes à répetition. Les localisations respiratoires sont les plus fréquentes. Habituellement il s'agit de pneumonies typiques d'évolution cyclique. Parfois aussi d'infiltrats pulmonaires moins systématisés et d'évolution atypique ; enfin aussi d'abcès pulmonaires.

Des pleurésies purulentes peuvent survenir.
Les atteintes bronchiques sont fréquentes.
Enfin , les voies respiratoires supérieures sont souvent touchées. les cavités de la face sont atteintes : sinusites, otites suppurées.

- les localisations cutanées ne sont pas rares, infections plus ou moins graves selon que sont réalisés des abcès sous-cutanés, des furoncles ou une pyodermite banale

- les muqueuses digestives sont parfois atteintes et cette atteinte peut être prédominante : des gastro-entérites prennent après un début aigu un aspect évolutif sub-aigu ou chronique susceptible de retentir gravement sur l'état général.

- les localisations osseuses s'identifient aux ostéomyélites.

- les atteintes urinaires et méningées ne sont pas rares et se repètent volontiers.

- les localisations oculaires se voient sous forme de conjonctivites purulentes.

Toutefois quelque soient les secteurs atteints le trait essentiel qui caractèrise la maladie est la répetition des infections.

Les germes que l'on peut isoler sont surtout les cocci gram +, en particulier pneumocoques et staphylocoques, plus rarement les streptocoques, parfois les germes gram - .

Contrastant avec la sensibilité particulière aux infections bactériennes, il faut noter une résistance relativement bonne à l'encontre des virus. Les maladies virales de l'enfant se déroulent en géneral sans gravité particulière ; toutefois cette règle connait des exceptions.

Enfin , la Tuberculose n'est pas plus fréquente ni même plus grave chez ces enfants que chez les sujets normaux. Toutefois des vaccinations par le B.C.G. ont revêtu un aspect évolutif très anormal.

Ainsi le tableau clinique de l'Agamma-globulinémie est assez rapidement évocateur.

L'examen clinique reste pauvre en dehors des faits liés aux atteintes infectieuses. Cependant l'absence de ganglions cervicaux chez un enfant sujet à des infections rhino-pharyngées fréquentes mérite d'être soulignée.

Ce sont les examens paracliniques qui vont faire la preuve de l'affection.

L'examen hématologique apporte peu de renseignements. Il faut souligner cependant l'interêt de la présence en nombre normal de lymphocytes, caractère différenciant l'agamma-globulinémie de Bruton d'une autre affection immuno déficitaire : l'Athymo-lymphoplasie que nous reverrons.

Le myélogramme montre une anomalie du plus grand interêt : l'absence de plasmocytes.

En fait pour mettre en évidence le déficit immunitaire on doit faire appel aux méthodes d'exploration biologiques suivantes :

- l'Electrophorèse
- l'Immuno-électrophorèse
- le dosage Immuno-chimique ou par ultra-centrifugation.

L'électrophorèse

On utilise couramment l'électrophorèse sur papier des protéines du sérum. Chez le sujet normal, la quantité de gamma-globulines est de I4 à I7 % de l'ensemble des protéines. Ici la bande des Gamma-globulines n'est plus visible

l'Immuno-électrophorèse

Elle apporte des renseignements complémentaires permettant de différencier les différentes fractions protéiques migrant ensemble à l'électrophorèse simple.

Son interêt dans ce domaine est d'avoir montré que dans l'Agamma-globulinémie congénitale, l'absence des gamma-globulines n'était pas absolu et qu'il s'agissait plutôt d'un déficit très accentué touchant non seulement les IgG mais aussi les autres fractions que sont les IgA et IgM.

Il faut enfin obtenir en plus des renseignements qualitatifs des examens précedents, des mesures quantitatives.

Les dosages immuno-chimiques et l'ultra-centrifugation, donneront ces précisions :

Le taux normal de gamma-globulines IgG est de IO à I5 g./l. chez le grand enfant,dans l'agamma-globulinémie il est inférieur à 1 g. , se situant entre 200 et 400 mg.

Le taux normal des IgA est bien inférieur puisqu'il est évalué à 2,2 mg./l. et le taux normal des IgM à 1,2 mg.:ml.

Le déficit en gamma-globulines a pour conséquence une diminution de la plupart des anticorps : On devra donc mettre en évidence cette insuffisance tant pour les anticorps naturels que pour les anticorps immuns.

Les anticorps naturels sont absents dans l'agamma-globulinémie: les iso-hémagglutinines sont absentes ou très diminuées : Anti-A quand le sujet est du groupe B et Anti-B quand il est du groupe A.

La plupart des anticorps immuns sont absents : les anti-strptolysines ne montent pas lorsque le malade fait des infections à streptocoque hémolytiques.

Les anticorps antipneumococciques n'apparaissent qu'à des taux très minimes.

La vaccination contre la Diphtérie et le Tétanos ne suscite pas la formation d'anticorps.

La vaccination anti-typhoïde ne provoque pas l'apparition d'agglutinines anti-typhiques. De même l'introduction d'antigènes antiviraux met en évidence la paralysie immunitaire ; ainsi la vaccination anti-poliomyélitique reste sans effet.

L'étude du déficit immunitaire est enfin completée par les réactions d'hypersensibilité cutanée : les réactions de type immédiat restent négatives. Par contre, la sensibilité retardée, telle la sensibilité à la Tuberculine est normalement conservée et la vaccination par le B.C.G. positive la cuti-réaction.

Evolution

L'évolution est variable : spontanément en l'absence de traitement, la mort est l'aboutissement du fait des infections repétées.

Traitée, la maladie peut évoluer favorablement : certains de ces malades réagissent en effet d'une manière satisfaisante à la thérzpeutique substitutive par les Gamma-globulines et l'Antibiothérapie. D'autres malades par contre, réagissent moins bien et sont après une survie plus ou moins prolongée, emportés par une infection en dépit de tous les efforts thérapeutiques.

Le pronostic de l'affection est également assombri par les séquelles et complications :

- surdité due aux otites à répetition
- bronchectasies secondaires aux infections bronchiques itératives.
- apparition d'un rhumatisme A-gamma-globulinémique

Enfin , l'incidence de l'affection sur le développement et la croissance de cet enfant constamment malade, mérite d'être soulignée.

Thérapeutique

Le traitement actuel de l'Agamma-globulinémie n'est que symptomatique.

Il repose d'une part sur l'administration de Gamma-globulines d'autre part sur celle d'Antibiotiques.

Les Gamma-globulines

Les solutions actuellement commercialisées sont concentrées à 16,5 %.

Elles sont injectées par voie I.M. à la dose de 100 à 200 mg./kg. de poids tous les vingt jours.

Cette posologie doit permettre d'obtenir un taux sérique d'au moins 4 % (1,5 à 4 % selon les auteurs), pour être éfficace.

Si cette concentration n'est pas obtenue, il y a lieu d'augmenter la dose. L'échec thérapeutique des gamma-globulines n'est pas exceptionnel.

Les Antibiotiques

Ils doivent être administrés très largement, d'une part pour traiter une infection aigue - d'autre part, à titre prophylactique lorsque les gamma-globulines ne sont pas suffisamment efficaces.

PLACE DE L'AGAMMA-GLOBULINEMIE DE TYPE BRUTON PARMI LES MALADIES IMMUNO DEFICITAIRES PRIMITIVES

Le nombre des maladies immuno-déficitaires primitives va sans cesse croissant. Nous adopterons donc une classification correspondant à l'état actuel des connaissances.

- Les Affections bien classées sur le plan immuno-déficitaire
- Les Affections dont la place nosologique n'est pas exactement fixée.

Les syndromes immuno-déficitaires classés

A/ - Les déficits immunitaires globaux.

Rarissimes et peu compatibles avec la vie : l'Aleucie congénitale ou dysgénesie réticulaire touchant l'ensemble des lignées blanches, aussi bien les lymphocytes que les granulocytes. Son interêt vient de la place qu'elle occupe dans le schéma des défenses immunitaires. Il s'agit probablement d'un arrêt précoce durant l'embryogénèse du développement d'une souche cellulaire située très haut dans la hiérarchie des cellules hématopoïétiques immunocompétentes.

B/ - Les déficits immunitaires combinés.

Affections caractérisées par un déficit portant à la fois sur l'immunité cellulaire et l'immunité humorale.

La forme typique est l'athymolymphoplasie encore dénommée l'Agamma-globulinémie de type Suisse.

C/ - Les déficits dissociés ou isolés.

On peut distinguer ici les affections portant sur l'immunité cellulaire thymodépendante de celles portant sur l'immunité humorale burso dépendante

1 - Les déficits frappant l'immunité cellulaire thymodépendante,

Ont été décrits dans ce chapitre

- le syndrome de Nezelof ou alymphocytose pure
- le syndrome de Di George avec absence congénitale de thymus et de parathyroïde.
- le syndrome de Hong et Good avec hyperplasie thymique et thyroïdienne, déterminant un déficit de l'immunité cellulaire.

2 - Les déficits immunitaires touchant exclusivement l'immunité humorale burso dépendante.

Ces affections sont caractérisées par un effondrement total ou sélectif des immunoglobulines et l'absence d'anticorps, L'AGAMMA-GLOBULINEMIE de BRUTON TROUVE ICI SA PLACE.

Dans ce groupe on classe également :

- les formes acquises et sporadiques d'Agammaglobulinémies.

. Les dysgamma-globulinémies

Sous ce terme discutable on désigne un déficit sélectif portant sur une ou deux variétés d'immunoglobulines.

3 - Les syndromes immunodéficitaires complexes

Nous ne ferons que les citer :

. l'Ataxie télangiectasie

. le syndrome de Wiskott-Aldrich

. L'Amnésie immunitaire

. La déterioration progressive du tissu lymphoïde.

-

PROBLEMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Un bref rappel concernant les populations de cellules immunocompétentes est nécessaire.

Les immunoglobulines sont synthétisées par les lymphocytes et les plasmocytes, dérivant probablement des lymphocytes.

Les lymphocytes sont classés selon leur rôle fonctionnel :

- M - Lymphocytes : cellules lymphoïdes d'origine médullaire à vie brève, incapables de promouvoir à elles seules une réponse immunitaire normale mais indispensables à l'expression d'une réponse immunitaire normale.

- T - Lymphocytes : les lymphocytes thymo-dépendants. On en distingue deux catégories
  - . des lymphocytes mémoire à vie longue
    Ce sont ceux qui paraissent être porteurs des réponses de type secondaire anamnestique.
  - . des lymphocytes à vie courte
    Cellules capables de se multiplier massivement.

  Les T-lymphocytes commandent la réponse immunitaire à médiation cellulaire et sont facteurs indispensable à la réponse humorale.

  Les B-lymphocytes ou lymphocytesburso dépendants
  l'existence d'un équivalent bursiquemême purement fonctionnel chez les mammifères n'est pas prouvée - la plupart des réponses anticorps ne peuvent survenir normalement qu'en présence de thymus.

Cependant quelques réponses sont possibles. Surtout le modèle quasi-expérimental des Agamme-globulinémies type Bruton fait penser qu'il peut exister une fonction commandant en supplément du thymus les réponses anticorps. En effet dans les bursectomies aviaires expérimentales le déficit immunologique ne porte que sur la réponse humorale.

Le système épithélio lymphoïde digestif pourrait représenter chez les mammifères l'équivalent fonctionnel de la Bourse de Fabricius des Oiseaux.

-

C O N C L U S I O N S

L'observation de notre jeune malade s'inscrit parfaitement dans le cadre de la grande A-gamma-globulinémie de type Bruton,

- tant sur le plan génétique que
- sur le plan clinique
  la tableau est particulièrement évocateur avec ses infections à répetition, de plus chez notre petit malade le risque infectieux déborde les infections bactériennes pour concerner aussi les virus. L'enfant en plus des localisations infectieuses classiques a d'ailleurs présenté des atteintes oculaires et osseuses rarement décrites dans la littérature consacrée à l'A-gamma-globulinémie
- sur le plan biologique
  les résultats des explorations sont caractéristiques
- sur le plan évolutif et thérapeutique
  Nous avons vu les incidents et et complications respiratoires malgré le traitement qui nécessite l'utilisation permanente de Gamma-globulines ainsi qu'une antibiothérapie d'appoint.

Le problème de l'éfficacité des Gamma-globulines reste posé dans ce cas.

Enfin , la place de l'A-gamma-globulinémie congénitale de type Bruton dans le schéma des déficits immunitaires a pu être éclairée selon la conception actuelle de ces affections.

-

Vu, Le Président de Thèse

Professeur M. AUSSANNAIRE.

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur CASTAIGNE

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris.

R. MALLET.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ARON, VARGUES, MICHON, GROUSSIN
Les Agamma et Hypogammaglobulinémies
La Presse Médicale N° 54, décembre I963.

2 - P. BERTHAUX et R. MOULIAS
Thymus et troubles des fonctions immunitaires : carences immunitaires et maladies auto immunes
La Revue du Praticien XX,26, Ier octobre I970.

3 - Les populations cellulaires responsables de la réponse immunitaire
La Revue du Praticien XXI, 61, 21 Février I97I.

4 - A.G. BEARN, H.CLEVE
Genetic variation in the serum proteins dans Stanbury-Wyngaarden Frederickson : The metabolic basis of inherited diseases - Mac Grew-Hill, N.Y. I966.

5 - BERNHEIM, FRANCOIS et GILLY
Les insuffisances en gamma-globulines - Leur rôle dans les infections du Ier âge.
La Semaine des Hôpitaux - Annales de Pédiatrie 33,I957.

6 - BERNHEIM,FRANCOIS,LARBRE,ROSENBERG,CREYSSEL,MANUEL et FREYCON
Les carences dissociées en anticorps. A propos d'une observation d'infections à répetition par absence de Bêta 2 M et Bêta 2 A Globulines. Pédiatrie I9,I964.

7 - BRETON, WALBAUM, BONIFACE, GOUDEMAND et DUPONT
Lymphocyto phtisie avec dysgamma-globulinémie chez un nourrisson.
Arch. Fr. Pédiatrie I963,20.

8 - BRUTON O.
A decade with agamma-globulinémia
The Journal of Pediatrics I962.

9 - BURTIN P.
Etude de la transmission génétique des déficits en Immuno-globulines.
Journées Pédiatriques Parisiennes, Octobre I967.

IO - BURTIN, BUFFLE et GRABAT
Les Hypogammaglobulinémies atypiques.
Ann. Inst. Pasteur. I964,106.

11 - CABANEL, VOOG, STEFANI, GROSLAMBERT et MARCHAL
Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte révelatrice d'une Agammaglobulinémie

12 - CHARPIN J. et Coll.
Manifestations pulmonaires de l'Agamma-globulinémie chez des Adolescents.
Marseille Med. I05,I968.

13 - CATTAN et VESIN
Sur un nouvel aspect des carences immunitaires
La Presse Médicale I960,68.

14 - CRUCHAUD et coll.
Agammaglobulinémie chez un seul d'une paire de jumeaux monozygote : description et essai thérapeutique par transfusions de cellules isologues immunologiquement compétentes.
Rev. Fr. Et. Clin. et Biol. N°I3, Mars I968.

I5 - COUSIN J.
Les carences immunitaires chez l'enfant
J.SC.Med de Lille, N°5, Mars I967.

I6 - CHAPTAL, CAZAL, JEAN, BONNET, ROBINET et RIEU
Déficit des moyens de défense anti-infectieuse chez l'enfant.
Arch. Fr. Ped. 24, I967.

I7 - DREYFUS et coll.
Aplasie de la moëlle osseuse avec Hypo-gammaglobulinémie.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 9, Janv-Fev. I969

I8 - DUROUX A.
Les manifestations broncho-pulmonaires des Agamma-globulinémies
Cahiers du Collège de Médecine I966, N°9.

19 - EDELMAN et BENACERAF
On structural and functional relations between anti-bodies and proteins of the gamma system.
Proc.Nat. Acad. Sc. I962,48

20 - FRANCOIS, ROSENBERG,MONNET et MANUEL
Les Agamma-globulinémies
La Med. Infantile N°7,Août-Sept. I967

21 - FRANCOIS,ROSENBERG,CREYSSEL et MANUEL
Syndrome d'infections à répetitions par carence en Bêta2 A Globulines.
Arch. Fr. Ped. I965.

22 - FREI P.C.
Aspects cliniques de la notion d'insuffisance en anticorps.
Rev. Med. Suisse Rom. 89, Fev. I969.

23 - FREYCON, JEUNE, LARBRE et GERMAIN
Aplasie lymphoplasmocytaire du nourrisson avec Alymphocytose et Hypergamma-globulinémie
Journ. Med de Lyon I96I.

24 - FUNDEBERG, MEREMAN,FRANKLIN
A Hypothesis for the genetic control of synthesis of the gamma-globulins
Ann. Inst. Pasteur I04,I963.

25 - GALY P.
Pneumopathie causée par des anomalies immunologiques
Poumon et Coeur , 23, I967

26 - GILLY et coll.
Manifestations pulmonaires des Hypogamma-globulinémies chez des enfants.
Poumon et Coeur, 23, I967.

27 - GRABAR et BURTIN
Immunoélectrophorèse - Masson I966.

28 - GRABAR, BURTIN et SELIGMANN
Etudes immuno-électrophorétiques et immuno-chimiques des Agamma-globulinémies.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. I938,3,141.

29 - HEREMANS
Les globulines sériques du système gamma, leur nature et leur pathologie.
Bruxelles Arscia I966.

30 - ISRAEL, ASSELIN, BURTIN et CHEBAT
Un trouble histologique nouveau, l'Agamma-globulinémie avec Bêta 2 macroglobulinémie.
Bull. Soc. Med. Paris I960.

31 - JEUNE, FREYCON, CARRON et MICHEL.
Ataxie-Téleangiectasie - Etude clinique et Immunologique d'une observation.
Pédiatrie I964,I9.

32 - LAPLANE, BURTIN, CURIONI, HOUET, GRAVELEAU et LE BALLE.
Sur un cas d'Agamma-globulinémie atypique, étude histologique et génetique.
Ann. de Ped. I962,9.

33 - LEMENAGER, ROUSSELOT,LANIEGE et CATTAN
Le Poumon des Dysglobulinémies
Journal de Médecine de Caen I969,2.

34 - LEVEQUE B.
Les déficits en Immunoglobulines chez l'enfant.
Ann. de Ped. Août-Sept. I965.

35 - LICHTENSTEIN H.
Les Agamma-globulinémies
Progrès Med. I968, 4-5.

36 - MESHAKA et SELIGMANN
Les Agamma-globulinémies
Concours Med. Mai I968,20.

37 - NEZELOF
Classification des maladies Immuno-déficitaires
Arch. Fr. Ped. Août-Sept. I968,7.

38 - NEZELOF
Les carences immunitaires
Rev. du Prat. Sept I97I, XXI,22.

39 - NEZELOF
Les Aplasies thymiques et leur rôle dans les syndromes immuno-déficitaires
Rev. du Prat. Oct. I970, XX,25.

40 - NANCIEL et LAPRESLE
Les carences immunitaires
Rev. du Prat. Juin I967, XVII,I8.

41 - PETITE et coll.
Agamma-globulinémie primaire 'acquise" chez des Adultes avec protéinurie de Bence-Jones et granulomatose hépatique.
Sem. Hôp. Paris. Déc. I968, 44.

42 - PERNOD et KERMAREC.
Les Agamma-globulinémies et leurs manifestations respiratoires
La Presse Med. Nov. I966,45.

43 - POLONOVSKI et CURIONI
Les diarrhées par déficit congénital en Immuno-globulines.
Journ. Ped. Parisiennes Oct. I967.

44 - ROSENBERG, FRANCOIS
Thérapeutiques des carences en immuno-globulines
Med. Infantile Août-sept. I967,7.

45 - ROSENBERG, MONNET et MANUEL
Les carences dissociées en immuno-globulines
Med. Infantile Août-sept. I967,7.

46 - SCHMITZ,CARON, CABANE JOLY, SELIGMANN,AUSSANNAIRE
Hypogamma-globulinémie profonde congénitale avec lymphopénie.
La Presse Med. Fev. I970, 8.

47 - SAEGESSER et coll.
Thymome et Insuffisance immunologique acquise en Immuno-globulines
Ann.Chir. Thorac. et Cardiovasc. Oct. I968,7.

48 - SELIGMANN H.
Insuffisance congénitale en Immunoglobine
Cah. Coll. Med. Hôp. Paris Mai I967,8.

49 - SELIGMANN et MISHAKA
Déficits congénitaux en Immuno-globulines
Rev. de Ped. Oct-Nov-Dec. I966, 4.

50 - THIEFFRY, ARTHUIS, AICARDI et LYON
L'Ataxie-télangiectasie
Rev. Neurol. I96I,33.

51 - TURIAF, BATTESTI,MENAULT, LE BRIGAND
Thymomes et hypogamma-globulinémie (A propos de deux nouvelles observations.
Ann. Med. Interne. Oct. I970, 10

52 - TURK J.L.
Immunologie médicale Masson I97I.

53 - VERGER et coll.
Cinq cas d'Agamma-globulinémie congénitale chez l'enfant dans 3 familles.
J. Med. Bordeaux. I965,I47.